

Porównanie chemioterapii neoadiuwantowej z odroczonym zabiegiem cytoredukcyjnym z operacją pierwotną i następową chemioterapią uzupełniającą w leczeniu chorych z rozpoznaniem raka jajnika w III stopniu zaawansowania

Neoadjuvant chemotherapy with delayed cytoreductive surgery vs. primary surgery with adjuvant chemotherapy in the treatment of patients with FIGO stage III ovarian cancer
Сравнение химиотерапии неoadъювантной при отсрочке циторедукционной операции с первичной операцией и последующей дополнительной химиотерапией в лечении больных, у которых распознан рак яичника в третьей стадии развития

¹ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. doc. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

² Samodzielny Zespół Publicznych Zakładów Opieki Zdrowotnej, Szpital Specjalistyczny, Oddział Położniczo-Ginekologiczny, al. Jana Pawła II 120 A, 07-400 Ostrołęka, tel.: 29 765 18 47. Ordynator: lek. med. Jerzy Piątek

Correspondence to: Magdalena Miedzińska-Maciejewska, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, ul. W. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: miedzinska.magda@gmail.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wstęp: Wyniki leczenia chorych z rakiem jajnika są wciąż niezadowolające, głównie ze względu na zwykle znaczne zaawansowanie choroby. U pacjentek niekwalifikujących się do pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego coraz częściej stosowana jest chemioterapia neoadiuwantowa. **Cel pracy:** Celem pracy była ocena wyników leczenia chorych z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania leczonych standardowo (pierwotny zabieg cytoredukcyjny z chemioterapią uzupełniającą zawierającą paklitaksel z analogiem platyny) oraz chemioterapią neoadiuwantową z odroczonym zabiegiem cytoredukcyjnym. Analizie poddano wyniki bezpośrednie i odległe leczenia oraz powikłania w obu grupach. **Materiał i metody:** Do analizy wybrano chore z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania leczone w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie w latach 2003-2005. Z grupy 86 chorych spełniających kryteria włączenia wydzielono podgrupy w zależności od przebytego leczenia. Do grupy kontrolnej zaliczono 45 chorych po pierwotnej optymalnej cytoredukcji i chemioterapii uzupełniającej. Do grupy badanej włączono 26 chorych otrzymujących chemioterapię neoadiuwantową z zabiegiem odroczonym. **Wyniki:** Średni czas obserwacji wyniósł 38,5 miesiąca. Widoczną różnicę wyjściową pomiędzy grupami stanowiło częstsze występowanie wodobrzusza w grupie poddanej chemioterapii neoadiuwantowej oraz wyższe wyjściowe miano CA-125. Zabieg pierwotny był radykalny u 63,4% operowanych pierwotnie i u 80,8% operowanych po 3 cyklach chemioterapii. Zabieg odroczony wiązał się ze znamienne mniejszą utratą krwi. Odpowiedź na zakończenie leczenia oraz czas do progresji lub wznowy choroby nie różniły się w obu grupach. **Wnioski:** Chemioterapia neoadiuwantowa z odroczonym zabiegiem cytoredukcyjnym w wielu przypadkach pozwala na wyrównanie szans chorych pierwotnie nieoperacyjnych.

Słowa kluczowe: rak jajnika, chemioterapia neoadiuwantowa, odroczony zabieg cytoredukcyjny, pierwotny zabieg cytoredukcyjny, chemioterapia uzupełniająca

Summary

Introduction: Treatment outcome in patients with ovarian cancer are still unsatisfactory, mainly due to considerably advanced stage of disease at diagnosis. Patients not eligible for primary cytoreductive surgery increasingly frequently undergo neoadjuvant chemotherapy. **Aim of paper:** The aim of this paper was to assess treatment outcome in patients with FIGO stage III ovarian cancer undergoing standard treatment (primary cytoreductive surgery with subsequent paclitaxel- and platinum analog-based chemotherapy) compared with neoadjuvant chemotherapy with delayed cytoreductive surgery. Analysis encompassed early and late treatment outcomes and complications in both groups. **Material and method:** Analysis included patients with FIGO stage III ovarian cancer, treated at the Department of Female Genital Tumors at the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, since 2003 thru 2005. Original group of 86 patients meeting inclusion criteria was subdivided into subgroups, depending on treatment protocol implemented. Control group included 45 patients after primary optimal cytoreduction and complementary chemotherapy. Study group included 26 patients receiving neoadjuvant chemotherapy with delayed surgery. **Results:** Mean follow-up was 38.5 months. A noticeable initial intergroup difference consisted in higher incidence of ascites and higher baseline titer of CA-125 in the neoadjuvant chemotherapy group. Surgery was considered radical in 63.4% of patients undergoing primary surgery and in 80.8% of those operated on after 3 cycles of chemotherapy. Delayed surgery was associated with a significantly lower blood loss. Therapeutic response and progression-free or recurrence-free survival did not differ in both groups. **Conclusions:** Neoadjuvant chemotherapy with delayed cytoreductive surgery in many cases improves the outlook of initially inoperable patients.

Key words: ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, delayed cytoreductive surgery, primary cytoreductive surgery, complementary chemotherapy

Содержание

Введение: Результаты лечения больных с раком яичника продолжают оставаться неудовлетворительными главным образом в связи со значительным обычно развитием заболевания. У пациенток, которые не квалифицировались для проведения первичной циторедукционной операции, все чаще применяется неоадьювантная химиотерапия. **Цель работы** состояла в том, чтобы оценить результаты лечения больных страдающих раком яичника в третьей стадии развития, которые лечились стандартно (первичная циторедукционная операция с дополнительной химиотерапией содержащей паклитаксел с аналогом платины), а также неоадьювантной химиотерапией при отложенной циторедукционной операции. Анализировались непосредственные и более отдаленные результаты, а также осложнения в обеих группах. **Материал и методы:** Для анализа были отобраны больные страдающие раком яичника в третьей степени развития, которые лечились в Клинике Новообразований Женских Половых Органов Центра Онкологии – Института им. М. Склодовской-Кюри в Варшаве на протяжении 2003-2005 гг. Из группы 86 больных, которые соответствовали критериям включения, были образованы подгруппы в зависимости от пройденной операции. В контрольную группу входило 45 больных после первичной оптимальной циторедукции и дополнительной химиотерапии. В исследуемую группу входило 26 больных, которые получали неоадьювантную химиотерапию при отложенной операции. **Результаты:** Среднее время наблюдения составляло 38,5 месяцев. Заметную исходную разницу между группами составляло более частое появление брюшной водянки в группе, которая проходила неоадьювантную химиотерапию и более высокий показатель КА-125. Первичная операция оказалась радикальной у 63,4% пациентов впервые оперированных и у 80,8% пациентов оперированных после трех циклов химиотерапии. Отдаленная операция была связана с заметно меньшей потерей крови. Ответ на окончание терапии и время до прогрессии или возобновления заболевания не отличались в обеих группах. **Выводы:** Неоадьювантная химиотерапия с отложенной циторедукционной операцией во многих случаях создает возможность для выравнивания шансов больных, которые раньше не оперировались.

Ключевые слова: рак яичника, химиотерапия неоадьювантная, отложенная циторедукционная операция, первичная циторедукционная операция, химиотерапия дополнительная

WSTĘP

Niestety, pomimo wciąż udoskonalanych technik chirurgicznych i wprowadzania nowych cytostatyków czy schematów ich podawania wyniki leczenia chorych z zaawansowanym rakiem jajnika są wciąż niezadowolające. Zgodnie z obecnym standardem leczenia zasadą prawidłowego postępowania jest zaproponowanie chorej pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego i chemioterapii uzupełniającej. Głównymi cytostatykami

INTRODUCTION

In spite of continuously improve surgical techniques and introduction of novel cytostatics and protocols for their implementation, treatment outcomes in patients with late-stage ovarian cancer are still highly unsatisfactory. According to currently valid standard of management, patients should be offered primary cytoreductive surgery and complementary chemotherapy. Key agents used in first-line treatment of ovarian cancer

stosowanymi w pierwszej linii leczenia raka jajnika są analogi platyny i paklitaksel. Od 2004 roku za standard w chemioterapii uznaje się dwulekowy schemat: paklitaksel w dawce 175 mg/m² na 3 h i karboplatyna wyliczana według AUC od 6 do 7,5. Oba leki podawane są dożylnie pierwszego dnia cyklu, co 21 dni. Arbitralnie ustalono, że leczenie uzupełniające składa się z 6 cykli. Mimo że ponad 70% pacjentek odpowiada na zastosowane leczenie, to niestety w zaawansowanym raku jajnika średni czas do progresji utrzymuje się na poziomie 15-18 miesięcy, a średnie przeżycie wynosi zdecydowanie mniej niż 3 lata.

Od połowy lat siedemdziesiątych wiadomo, że wielkość pozostawionych zmian resztkowych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym jest odwrotnie proporcjonalna do czasu przeżycia chorych i należy do najważniejszych czynników prognostycznych w zaawansowanym raku jajnika⁽¹⁾. Obecnie akceptowaną definicją zabiegu optymalnego w raku jajnika jest pozostawienie resztek pooperacyjnych nie większych niż 1 cm⁽²⁾. Toczy się jednak dyskusja, czy zabieg radykalny nie powinien oznaczać braku jakichkolwiek zmian resztkowych^(3,4). Niestety, w wielu przypadkach wykonanie operacji optymalnej jest niemożliwe. Dotyczy to chorych w wyższych stopniach zaawansowania, w gorszym stanie ogólnym lub operowanych przez mniej doświadczonych lekarzy poza ośrodkami ginekologii onkologicznej. Wielokrotnie okazuje się, że chemioterapia pooperacyjna nie może być z założenia uzupełniająca z uwagi na brak radykalności zabiegu. W kilku badaniach udowodniono, że zastosowanie chemioterapii indukcyjnej z operacją odroczoną pozwala na zwiększenie odsetka radykalnie operowanych chorych^(5,6). I choć uzyskiwano także wyniki negatywne^(7,8), coraz chętniej zaczęto włączać chemioterapię u chorych, u których pierwotnie wykluczono operację ze względu na zaawansowanie choroby czy stan ogólny, w nadziei, że dzięki skuteczności cytostatyków będzie można po kilku cyklach bezpiecznie przeprowadzić cytoredukcję. Pozwoliło to na rozwój właściwej chemioterapii neoadiuwantowej, tzn. poprzedzającej główny zabieg chirurgiczny⁽⁹⁾. Obecnie taki schemat postępowania dotyczy chorych w III i IV stopniu zaawansowania, ze zmianami wyjściowo nieoperacyjnymi, lub sytuacji, w których stan ogólny chorej nie pozwala na przeprowadzenie rozległego zabiegu operacyjnego w chwili rozpoznania choroby. Wyjściowa diagnoza raka jajnika stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego, potwierdzenia histopatologicznego (z wycinków pobranych w czasie laparoskopii lub laparotomii zwiadowczej) lub cytologicznego (biopsja cienkoigłowa, badanie płynu z jamy otrzewnej lub opłucnej) raka oraz wysokiego miana markera CA-125. Jak wykazano dotychczas, takie postępowanie pozwala na przeprowadzenie optymalnego zabiegu cytoredukcyjnego u większej ilości pacjentek i jednocześnie wiąże się z niższym odsetkiem powikłań pooperacyjnych. Nie obserwuje się różnic w czasie do progresji czy całkowitym przeżyciu między grupą chorych operowanych pierwotnie oraz po chemioterapii neoadiuwantowej i zabiegu odroczonym⁽¹⁰⁾.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wyników leczenia chorych z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania i porównanie postępowania

include platinum analogs and paclitaxel. Since 2004, standard chemotherapy protocol includes paclitaxel (175 mg/m²/3 h) and carboplatin (dose calculated based on AUC from 6 to 7.5). Both drugs are administered intravenously on the first day of cycle, every 21 days. According to general consensus, standard protocol of complementary chemotherapy should include 6 cycles. While over 70% of patients respond to this form of treatment, mean progression-free survival in late-stage ovarian cancer is at the 15-18 months' range and mean overall survival is much less than 3 years.

Since mid-70's we know that size of residual tumor after primary cytoreductive surgery is inversely proportional to patient's survival time and is one of the key prognostic factors in late-stage ovarian cancer⁽¹⁾. According to currently accepted definition, residual disease left behind after optimal surgery in ovarian cancer should not exceed 1 cm⁽²⁾. A matter of debate is, whether the notion of "radical surgery" should be reserved for lack of any residual disease whatsoever^(3,4). Unfortunately, in many cases performance of optimal (radical) surgery is impossible. This pertains to patients with late-stage disease, in a poor overall condition and operated on by less experienced teams far from oncologic gynecology centers. Frequently it turns out that postoperative chemotherapy by definition can not be adjuvant (complementary) due to non-radical primary surgery itself. Several studies demonstrated that use of induction chemotherapy with delayed surgery results in increased rate of radical procedures^(5,6). Although negative results were also reported^(7,8), chemotherapy is being implemented increasingly willingly in patients initially disqualified from surgery in view of late-stage disease of poor overall condition, hoping that cytoreductive surgery will be safer after a few cycles of effective chemotherapy. This provided an impetus for the development of neoadjuvant chemotherapy, i.e. preceding the main surgical intervention⁽⁹⁾. Currently, this management protocol is used in patients at FIGO stages III and IV, with inoperable lesions already at initial presentation and in cases where poor general condition precludes extensive surgery as the first option. Initial diagnosis of ovarian cancer is made based on clinical symptoms, histopathological verification cancer based on surgical specimens collected at exploratory laparoscopy or laparotomy or cytological studies (fine-needle biopsy, peritoneal or pleural aspirate) and high titer of the marker CA-125. Hitherto performed studies confirmed that this strategy enables an optimal cytoreductive surgery in a considerable proportion of patients, while keeping complication rate at an acceptable level. No differences are reported in progression-free survival and total survival between patients undergoing primary surgery and those receiving neoadjuvant chemotherapy and delayed surgery⁽¹⁰⁾.

AIM OF PAPER

The aim of this paper was to assess treatment outcome in patients with FIGO stage III ovarian cancer and to compare standard treatment protocol, i.e. primary cytoreductive surgery combined with subsequent paclitaxel- and platinum-based

standardowego, na które składał się pierwotny zabieg cytoredukcyjny z następową chemioterapią uzupełniającą zawierającą paklitaxel z analogiem platyny, z grupą leczoną chemioterapią neoadiuwantową o takim samym składzie z odroczonego zabiegem cytoredukcyjnym. Analizie poddano wyniki bezpośrednie i odległe leczenia oraz powikłania w obu grupach.

MATERIAŁ I METODY

Do analizy wybrano grupę chorych z rozpoznaniem rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania leczonych w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie w latach 2003-2005. Kryteria doboru były następujące: potwierdzony histopatologicznie rak jajnika lub obecność komórek gruczolakoraka w płynie z jamy otrzewnowej o prawdopodobnym punkcie wyjścia z jajnika według oceny patologa z jednoczesnym wykluczeniem nowotworu przewodu pokarmowego czy piersi (negatywne wyniki mammografii, gastro- i kolonoskopii); w przypadku podwyższenia miana markera CEA – stosunek CA-125 do CEA >20; u chorych, które nie przebyły pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego – klinicznie i obrazowo oceniony stopień zaawansowania choroby jako III; brak zmian przerzutowych w odległych narządach miękkich; brak chorób współistniejących będących przeciwwskazaniem do zabiegu operacyjnego w znieczuleniu ogólnym oraz otrzymywanie chemioterapii opartej na paklitaxelu i karboplatynie lub cisplatinie. Z grupy 86 chorych spełniających kryteria włączenia wydzielono podgrupy w zależności od przebytego leczenia. Do grupy kontrolnej zaliczono chore po pierwotnym optymalnym zabiegu operacyjnym (zmiany resztkowe <1 cm) i chemioterapii uzupełniającej. Do grupy badanej włączono chore otrzymujące chemioterapię neoadiuwantową z odroczonego zabiegem cytoredukcyjnym po 3 cyklach. Na podstawie dokumentacji szpitalnej retrospektywnie zebrano dane na temat przebiegu i wyników leczenia oraz towarzyszących powikłań.

WYNIKI

Na podstawie historii chorób pacjentek Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie wybrano 86 chorych spełniających kryteria włączenia do naszej analizy. Średni czas obserwacji wynosi do chwili dokonania obecnego opracowania 38,5 miesiąca. Z tych 86 chorych 71 (82,6%) poddano pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu. U 45 zabieg okazał się optymalny, czyli wielkość zmian resztkowych nie przekraczała 1 cm. Stanowi to 63,4% leczonych pierwotnie chirurgicznie. Chore te utworzyły grupę kontrolną. Pozostałe 15 pacjentek (17,4%) rozpoczęło leczenie od chemioterapii systemowej. Piętnaście z 26 (57,7%) chorych zoperowanych nieradykalnie oraz 11 z 15 (73,3%) rozpoczynających leczenie od chemioterapii zostało po 3 cyklach zakwalifikowanych do odroczonego zabiegu cytoredukcyjnego. Schemat tworzenia grup przedstawiono na rys. 1. Średni wiek pacjentek wyniósł 56 lat w grupie kontrolnej (od 27 do 81) oraz 55 lat w grupie badanej (od 37 do 68). Około 90% chorych w obu grupach znajdowało się w dobrym stanie ogólnym. Przeważającym typem histopatologicznym był rak

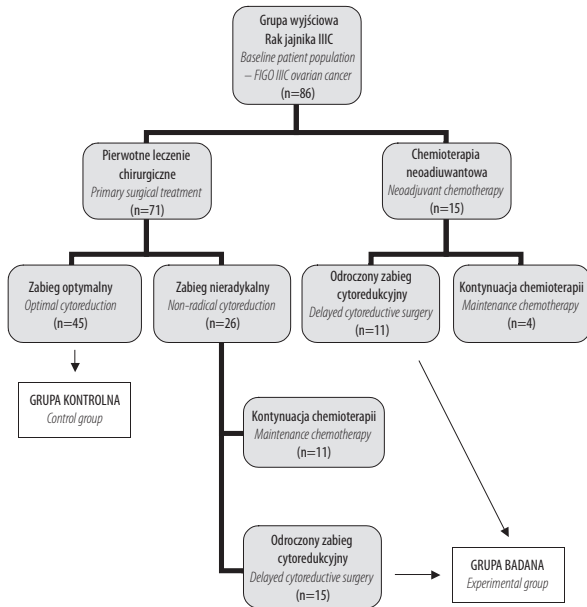
chemoterapii z protokołem składającym się z neoadjuwantowej chemioterapii (o tej samej kompozycji) połączonej z opóźnioną cytoredukcyjną operacją. Analiza obejmowała wyniki i powikłania w obu grupach.

MATERIAL AND METHOD

Patients diagnosed with FIGO stage III ovarian cancer and treated at the Department of Female Genital Tumors (Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw) since 2003 thru 2005 were included in the study. Inclusion criteria were the following: histologically verified ovarian cancer or presence of adenocarcinoma cells in peritoneal fluid, most probably originating in the ovary according to the pathologist's opinion, with concomitant exclusion of digestive tract or breast malignancy (negative results of mammography, gastroscopy and colonoscopy); in the case of elevated CEA titer – ratio CA-125:CEA over 20; in patients not subjected to primary cytoreductive surgery – clinical and radiographic symptoms of FIGO stage III tumor; lack of metastases to distant parenchymal organs; lack of significant comorbidity precluding surgery under general anesthesia and implementation of paclitaxel-, cisplatin- or carboplatin-based chemotherapy. The original group of 86 patients meeting inclusion criteria was subdivided into subgroups depending on type of treatment received. Control group encompassed patients after primary optimal surgery (residual lesion of less than 1 cm) and complementary chemotherapy. Study group included patients undergoing neoadjuvant chemotherapy with delayed cytoreductive surgery performed after 3 cycles. Data concerning clinical course, treatment outcome and associated complications were retrospectively collected based on hospital records.

RESULTS

Based on case histories of patients treated at our Institute, 86 patients fulfilling inclusion criteria entered the study. Mean follow-up time until final analysis of collected data was 38.5 months. Out of the entire group of 86 patients, 71 (82.6%) underwent primary cytoreductive surgery. In 45 persons the procedure was optimal, i.e. the size of residual lesions did not exceed 1 cm. This makes up for 63.4% of all patients subjected to primary surgery. These patients were included in the control group. The remaining 15 patients (17.4%) started their treatment by systemic chemotherapy. Fifteen out of 26 patients (57.7%) after non-radical surgery and 11 out of 15 patients (73.3%) starting treatment by chemotherapy, after 3 cycles were referred for delayed cytoreductive surgery. Algorithm for creation of study groups is presented in fig. 1. Mean age of patients was 56 years (range: 27-81) in the control group and 55 years (range: 37-68) in the experimental group. In both groups, about 90% of patients were in a good general condition. The predominating histological tumor type was serous carcinoma. A noticeable intergroup difference was a much higher incidence of ascites (over 500 ml) in the group of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy (57.7% vs. 31.1%).



Rys. 1. Schemat tworzenia analizowanych grup chorych
Fig. 1. Flow-algorithm of creation of study subgroups

surowiczy. Widoczną różnicę pomiędzy analizowanymi grupami stanowiło znacznie częstsze występowanie wodobrzusza (>500 ml) w grupie poddanej chemioterapii neoadiuwantowej (57,7 vs 31,1%). W grupie badanej obserwowaliśmy także wyższe wyjściowe wartości miana markera CA-125. Charakterystykę obu grup przedstawiono w tabeli 1.

Zabieg odroczonego był radykalny, czyli bez pozostawienia zmian makroskopowych, u 21 chorych, co stanowiło 80,8% operowanych po 3 cyklach. Nie zaobserwowaliśmy różnicy w długości hospitalizacji po zabiegu pierwotnym i odroczonym [średnia odpowiednio 10,6 (5-31) vs 9,7 (6-14) dnia; $p=0,31$]. Z kolei chore po chemioterapii neoadiuwantowej i zabiegu odroczonym narażone były na statystycznie znamienne mniejszą utratę krwi w czasie zabiegu [średnio 809 ml (100-1800)] w porównaniu z chorymi pierwotnie operowanymi [średnio 1223 ml (100-3000)]; $p<0,05$. Dane dotyczące przebiegu i wyników zabiegu operacyjnego przedstawiono w tabeli 2.

Odpowiedź całkowitą lub częściową na zakończenie leczenia uzyskano u 43 z 45 (95,6%) chorych po operacji pierwotnej oraz u 25 z 26 (96,2%) po chemioterapii neoadiuwantowej i zabiegu odroczonym. Czas do progresji lub wznowy choroby nie różnił się statystycznie i wyniósł średnio 14,3 miesiąca dla chorych operowanych pierwotnie i 13,7 miesiąca dla chorych po chemioterapii neoadiuwantowej ($p=0,30$). Nie mamy jeszcze pełnych danych dotyczących całkowitego przeżycia. Wyniki leczenia przedstawiono w tabeli 3.

OMÓWIENIE

Nie podlega dyskusji, że najważniejsze w procesie leczenia raka jajnika jest leczenie chirurgiczne⁽¹¹⁾. Ponieważ do najważniejszych czynników prognostycznych należy wielkość pozostawionych po operacji zmian resztkowych, zwiększenie odsetka

Higher baseline values of CA-125 were noticed in the experimental group. Characteristics of both groups is presented in table 1. Delayed surgery was considered radical, i.e. without macroscopic residual disease, in 21 patients (80.8% of all persons operated on after 3 cycles of chemotherapy). No significant difference was noticed in duration of hospital stay after primary (mean 10.6 days; range: 5-31) and delayed surgery (mean: 9.7 days; range: 6-14) ($p=0.31$). On the other hand, patients after neoadjuvant chemotherapy and delayed surgery suffered a significantly lower blood loss at surgery (mean: 809 ml; range: 100-1800), as compared with those undergoing primary surgery (mean: 1223 ml; range: 100-3000) ($p<0.05$). Data concerning course and outcome of surgical procedures are presented in table 2.

Complete or partial therapeutic response at completion of treatment was obtained in 43 out of 45 patients (95.6%) undergoing primary surgery and in 25 out of 26 patients (96.2%) after neoadjuvant chemotherapy and delayed procedure. Mean time to progression or recurrence (progression-free survival) did not differ significantly, amounting to 14.3 months in patients undergoing primary surgery and 13.7 months in those subjected to neoadjuvant chemotherapy ($p=0.30$). At present we do not have complete data concerning overall survival. Treatment outcome is summarized in table 3.

DISCUSSION

An indisputable fact is that surgical cytoreduction is a cornerstone of ovarian cancer treatment⁽¹¹⁾. Residual tumor volume is one of key prognostic factors, so increased proportion of optimal cytoreductive procedures is one of the most promising ways to improve treatment outcome. Inductive neoadjuvant chemotherapy combined with delayed cytoreductive procedure is implemented more and more willingly, particularly in patients not qualifying for extensive surgery because of far-advanced disease or poor general condition.

In our population of patients, the precondition for institution of oncologic treatment was histologically verified ovarian cancer or high probability thereof confirmed by cytological, imaging and biochemical studies, with concomitant exclusion of other tumors. Similar inclusion criteria were adopted by other authors^(12,13). We have recruited patients at FIGO stage III only. In pertinent literature, analyzed series often include patients at FIGO stage IV too, although these are selected cases, where the sole evidence of disseminated disease is confirmed presence of tumor cells in pleural exudates⁽¹³⁾ or isolated and totally excised tumor implant in abdominal integuments⁽¹²⁾. According to current guidelines, our patients were operated on after 3 cycles of chemotherapy, particularly in view of certain publications documenting worse survival outcomes if surgery has been delayed beyond 3 cycles of chemotherapy⁽¹⁴⁾. Similar to other authors' reports, we noticed a high proportion of radical procedures after neoadjuvant chemotherapy^(10,13). Among patients undergoing primary surgery, optimal cytoreduction leaving behind residual disease of less than 1 cm was achieved in 63.4% of patients. On the other hand, in the subgroup operated on after 3 cycles of chemotherapy, proportion of patients where gross

		Grupa kontrolna (45 pacjentek) Control group (n=45)	Grupa badana (26 pacjentek) Experimental group (n=26)
Wiek Age		27-81 (śr. 56) 27-81 (mean: 56)	37-68 (śr. 55) 37-68 (mean: 55)
WHO	0	41 (91,1%)	23 (88,5%)
	1	4 (8,9%)	3 (11,5%)
FIGO	IIIA	2 (4,4%)	0
	IIIB	0	0
	IIIC	43 (95,6%)	26 (100%)
Histopatologia Histopathology	Rak surowicy Serous cancer	33 (73,3%)	20 (76,9%)
	Rak endometrioidalny Endometrioid cancer	6 (13,3%)	2 (7,7%)
	Rak śluzowy Mucinous cancer	0	1 (3,8%)
	Rak jasnokomórkowy Clear-cell cancer	0	0
	Rak niezróżnicowany Non-differentiated cancer	4 (8,9%)	2 (7,7%)
	Inny nowotwór nabłonkowy lub mieszany Other cancer type (epithelial or mixed)	2 (4,4%)	0
G Grade	1	2 (4,4%)	2 (7,7%)
	2	11 (24,4%)	8 (30,8%)
	3	25 (55,6%)	9 (34,6%)
	Brak No data	7 (15,6%)	7 (26,9%)
Wyjściowe miano CA-125* Baseline CA-125 titer*	Średnia Mean	1274	3015
	Mediana Median	387	658
	Zakres wartości (min. – maks.) Range (minimal – maximal)	11-13 593	13-15 448
Obecność wodobrzusza przed leczeniem Presence of ascites at baseline		14 (31,1%)	15 (57,7%)
* W grupie badanej dane dla 25 chorych. * In the experimental group, data calculated for 25 patients.			

Tabela 1. Charakterystyka chorych

Table 1. Characteristics of patients included in the study

zabiegów optymalnych wydaje się jednym z najbardziej prawdopodobnych sposobów uzyskania poprawy wyników leczenia. Chemioterapia o założeniu neoadiuwantowym czy indukcyjnym z odroczonego zabiegiem cytoredukcyjnym jest stosowana coraz chętniej, zwłaszcza u chorych pierwotnie niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z uwagi na znaczne zaawansowanie choroby lub gorszy stan ogólny.

Wśród analizowanych przez nas chorych warunkiem rozpoczęcia leczenia onkologicznego było rozpoznanie histopatologiczne raka jajnika lub jego wysoce prawdopodobne podejrzenie potwierdzone badaniami cytologicznymi, obrazowymi i markerowymi, przy wykluczeniu innych nowotworów. Podobne kryteria włączenia przedstawiono w innych opracowaniach^(12,13). Naszą grupę ograniczyliśmy do chorych w III stopniu zaawansowania choroby według FIGO. W literaturze grupy badane często rozszerza się o chore w IV stopniu zaawansowania, choć są to wyselekcjonowane przypadki, w których jedynym czynnikiem świadczącym o rozsiewie choroby jest potwierdzenie obecności komórek nowotworowych

total tumor resection was possible increased to 80.8%. This issue is particularly important, as it concerns patients where primary surgery is often contraindicated in view of far-advanced disease. Most authors of similar publications emphasize reduced risk of postoperative complications, mainly infective in nature, as well as reduced intraoperative blood loss after neoadjuvant chemotherapy^(10,13). Duration of hospital stay associated with cytoreductive surgery did not differ significantly between both groups analyzed, amounting to a mean of 10 days. On the other hand, intraoperative blood loss was by 30% lower in patients undergoing delayed surgery; the difference was statistically significant. Tolerance of neoadjuvant chemotherapy is similar to that administered according to standard management protocol⁽¹⁵⁾. Unfortunately we do not possess data concerning our patients' quality of life, as this parameter has not been routinely evaluated in the timespan analyzed. Nevertheless, based on other authors' reports, we may safely assume that reduced incidence of postoperative complications may contribute significantly to its improvement⁽¹³⁾. Analysis of early treatment

	Operacja pierwotna <i>Primary surgery</i>	Operacja odroczone <i>Delayed surgery</i>	
Radykalność zabiegu <i>Completeness of resection</i>	45/71 (63,4%)	21/25 (80,8%)	
Długość hospitalizacji <i>Duration of hospital stay</i>	5-31 dni (śr. 10,6) <i>5-31 days (mean: 10.6)</i>	6-14 dni (śr. 9,7) <i>6-14 days (mean: 9.7)</i>	p=0,31
Utrata krwi <i>Blood loss</i>	100-3000 ml (śr. 1223) <i>100-3000 ml (mean: 1223)</i>	100-1800 ml (śr. 809) <i>100-1800 ml (mean: 809)</i>	p<0,05

Tabela 2. Ocena zabiegu operacyjnego
Table 2. Basic characteristics of surgical treatment

w płynie z jamy opłucnowej⁽¹³⁾ lub izolowany i usunięty z ilości wszczep w powłokach jamy brzusznej⁽¹²⁾. Zgodnie z panującymi zasadami zabieg operacyjny u naszych chorych wykonywany był po 3 cyklach leczenia, zwłaszcza w związku z wynikami niektórych opracowań, w których odraczanie zabiegu powyżej 3 cykli chemioterapii neoadiuwantowej wiązało się z krótszym czasem przeżycia⁽¹⁴⁾. Podobnie jak w innych doniesieniach odnotowaliśmy wysoki odsetek zabiegów radykalnych po chemioterapii neoadiuwantowej^(10,13). Wśród chorych poddanych pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu zabieg optymalny z pozostawieniem zmian resztkowych poniżej 1 cm udało się wykonać u 63,4% chorych. Z kolei w grupie operowanej po 3 cyklach odsetek chorych, u których udało się wykonać całkowitą makroskopową cytoredukcję, wyniósł aż 80,8%. Jest to szczególnie istotne, gdyż dotyczy chorych, u których pierwotnie zabieg operacyjny jest często wykluczany z uwagi na znaczne zaawansowanie choroby. Większość podobnych opracowań wskazuje na zmniejszenie ryzyka powikłań pooperacyjnych, głównie infekcyjnych oraz utraty krwi po chemioterapii neoadiuwantowej^(10,13). Długość hospitalizacji związanej z przeprowadzeniem zabiegu cytoredukcyjnego nie różniła się pomiędzy ocenianymi przez nas grupami i wyniosła średnio 10 dni. Z kolei utrata krwi była o ponad 30% mniejsza wśród pacjentek operowanych w trybie odroczone; była to różnica znamienista statystycznie. Tolerancja chemioterapii stosowanej w układzie neoadiuwantowym nie różni się od tolerancji

outcomes conformed high effectiveness of neoadjuvant chemotherapy. Ultimately, total or partial response was obtained in 95.6% of patients in the control group and in 96.1% of those in the experimental group. Noteworthy is that qualification of treatment outcome as “partial response” was mainly associated with the fact of CA-125 titer remaining above normal range, without any measurable lesions visualized by sonography or computed tomography. In most publications, progression-free survival or mean total survival do not differ significantly in patients managed in a standard fashion and those receiving neoadjuvant chemotherapy. This is confirmed both by results of our study and other reports. In our material, mean progression-free survival or recurrence-free survival was 14.3 months and 13.7 months in control and in experimental group, respectively.

SUMMATION

Neoadjuvant chemotherapy with delayed cytoreductive surgery is a viable option in those patients, where far-advanced disease at presentation might entail an overly extensive surgery and prohibitive risk of postoperative complications. This should become a standard procedure when in gynecologist-oncologist’s opinion, radical primary cytoreduction is impossible.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Griffiths C.T.H.: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst. Monogr. 1975; 42: 101-104.
2. Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E. i wsp.: Gynecologic Oncology Group: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 3194-3200.
3. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Lang J. i wsp.: What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecol. Oncol. 2006; 103: 559-564.
4. Markman M.: Concept of optimal surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer: a brief critique and a call for action. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 4168-4170.
5. van der Burg M. E., van Lent M., Buyse M. i wsp.: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 629-634.

	Operacja pierwotna <i>Primary surgery</i>	Chemioterapia neoadiuwantowa i zabieg odroczone <i>Neoadjuvant chemotherapy and delayed surgery</i>
CR	36/45 (80,0%)	20/26 (76,9%)
PR	7/45 (15,6%)	5/26 (19,2%)
PD	2/45 (4,4%)	1/26 (3,9%)
TTP*	3,2-32,4 miesiąca (śr. 14,3) <i>3.2-32.4 months (mean: 14.3)</i>	6,6-32,0 miesięcy (śr. 13,7) <i>6.6-32.0 months (mean: 13.7)</i>
CR – odpowiedź całkowita CR – complete response PR – odpowiedź częściowa PR – partial response PD – progresja choroby PD – progressive disease TTP – czas do progresji TTP – time to progression (progression-free survival) * p=0,3		

Tabela 3. Wyniki leczenia
Table 3. Treatment outcome

postępowania standardowego⁽¹⁵⁾. Niestety, w naszej grupie nie mamy danych dotyczących jakości życia, gdyż nie była ona oceniana rutynowo w badanym okresie. Jednak na podstawie innych doniesień można wnioskować, że zmniejszenie powikłań pooperacyjnych może istotnie wpływać na jej polepszenie⁽¹³⁾. Bezpośrednie wyniki leczenia wskazują na wysoką skuteczność chemioterapii neoadiuwantowej. U 95,6% chorych w grupie kontrolnej i 96,1% w grupie badanej na zakończenie uzyskano całkowitą bądź częściową odpowiedź. Odpowiedź częściowa wynikała głównie z utrzymywania się powyżej normy miana markera CA-125, przy braku jakichkolwiek zmian mierzalnych w badaniach ultrasonograficznych czy tomografii komputerowej. Czas do progresji czy średnie całkowite przeżycie w większości doniesień nie różni się znamiennej pomiędzy chorymi leczonymi standardowo różni chemioterapią neoadiuwantową. Wskazują na to zarówno wyniki naszego badania, jak i innych opracowań. W analizowanej przez nas grupie czas do wznowy lub progresji choroby wyniósł średnio 14,3 miesiąca w grupie kontrolnej i 13,7 miesiąca w grupie chemioterapii neoadiuwantowej.

PODSUMOWANIE

Chemioterapia neoadiuwantowa z odroczonym zabiegiem cytoredukcyjnym stanowi alternatywę dla pacjentek, u których znaczne zaawansowanie choroby wiązałyby się z bardzo rozległym zakresem operacji i dużym ryzykiem powikłań pooperacyjnych. Powinna też być zasadą postępowania u chorych, u których według oceny ginekologa onkologa nie uda się przeprowadzić pierwotnego zabiegu w sposób radykalny.

6. Kang S., Nam B. H.: Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16: 2315-2320.
7. Rose P. G., Nerenstone S., Brady M. F. i wsp.: Gynecologic Oncology Group: Secondary surgical cytoreduction for

- advanced ovarian carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2489-2497.
8. Bristow R.E., Eisenhauer E.L., Santillan A., Chi D.S.: Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104: 480-490.
9. Pecorelli S., Odicino F., Favalli G.: Interval debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2002; 16: 573-583.
10. Vergote I., Tropé C.G., Amant F. i wsp.: EORTC-GCG/NCIC-CTG randomised trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage III-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (OVCA). 12th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society – IGCS, October 25-28, 2008, Bangkok, Thailand.
11. Fader A. N., Rose P. G.: Role of surgery in ovarian carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2873-2883.
12. Onda T., Matsumoto K., Shibata T. i wsp.: Japan Clinical Oncology Group: Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008; 38: 74-77.
13. Kumar L., Hariprasad R., Kumar S. i wsp.: Neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking surgery versus upfront surgery followed by chemotherapy (CT) in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a prospective randomized study – Interim results. *ASCO 2007*; Abstract 5531.
14. Bristow R.E., Chi D.S.: Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 1070-1076.
15. Tangjitgamol S., Manusirivithaya S., Laopaiboon M., Lumbiganon P.: Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (1): CD006014.